

造血管疾患に合併した重症感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の効果

手島博文・石原克彦・平山文也・相馬俊裕
窪田良次・小嶋興二・植田高彰・椿尾忠博
中村博行・柴田弘俊・正岡 徹
大阪府立成人病センター内科

造血管疾患に合併した重症感染症 12 例を対象として、新しく開発されたカルバペネム系抗生剤である imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の臨床効果を検討した。MK-0787/MK-0791 の投与量は 1g/1g~3g/3g/日で、1日2~3回にわけて点滴静注した。効果判定の可能であった症例は5例で、このうち2例(40%)に有効性が認められた。副作用として、嘔気、嘔吐が12例中7例(58%)に、薬疹と下痢が1例(8%)にみられた。

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) は米国メルク社で開発されたカルバペネム系抗生剤 MK-0787 と MK-0791 を不活化する renal dipeptidase に対する選択的阻害剤である MK-0791 の配合剤である。本剤は、グラム陽性菌からグラム陰性菌におよぶ広範囲の抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し¹⁾、重症感染症における有用性が期待されている。今回、著者らは造血管疾患に合併した重症感染症にMK-0787/MK-0791 を使用する機会を得たので、その成績を報告する。

I. 対象および方法

昭和 59 年 1 月から同年 8 月の間に、大阪府立成人病センター内科に入院中の血液疾患患者 12 例に合併した感染症に対して、本剤を投与した (Table 1)。男性 8 例、女性 4 例で、年齢は 14 歳から 68 歳にわたった。感染症の内訳は、敗血症 4 例、膿胸、急性扁桃炎、咽頭炎各 1 例、感染巣不明 5 例であった。基礎疾患の内訳は、急性白血病 9 例、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、再性不良性貧血各 1 例であった。

MK-0787/MK-0791 の投与量は 1g/1g~3g/3g/日で、1日2~3回に分けて点滴静注した。1回量の投与時間は、1~4時間であった。

臨床効果は投与後の解熱効果によって判定した²⁾。

II. 成績

1. 臨床効果

MK-0787/MK-0791 の投与効果が判定可能であった症例は 5 例であった (Table 1)。このうち 2 例が有効、1 例がやや有効、2 例が無効という成績であった。

症例 1 42 歳の男性で、急性前骨髄球性白血病に対して寛解導入療法を実施した直後に *Klebsiella pneumoniae* による敗血症を合併した (Fig. 1)。発症時の

Fig. 1 Clinical course of case No. 1, 42 y/o, Male, Sepsis, APL

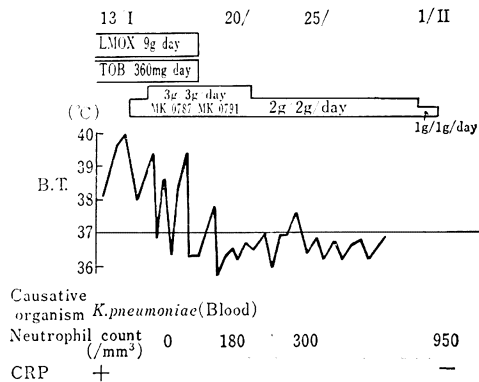
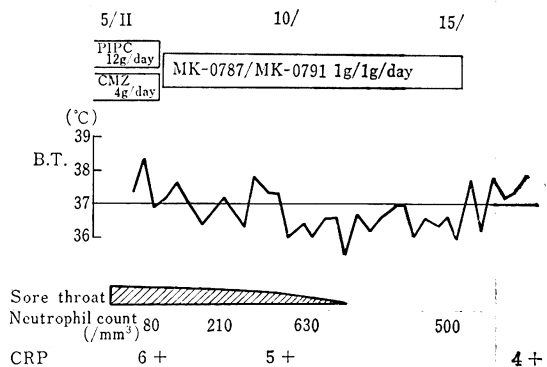


Fig. 2 Clinical course of case No. 7, 68 y/o, Female, Tonsillitis



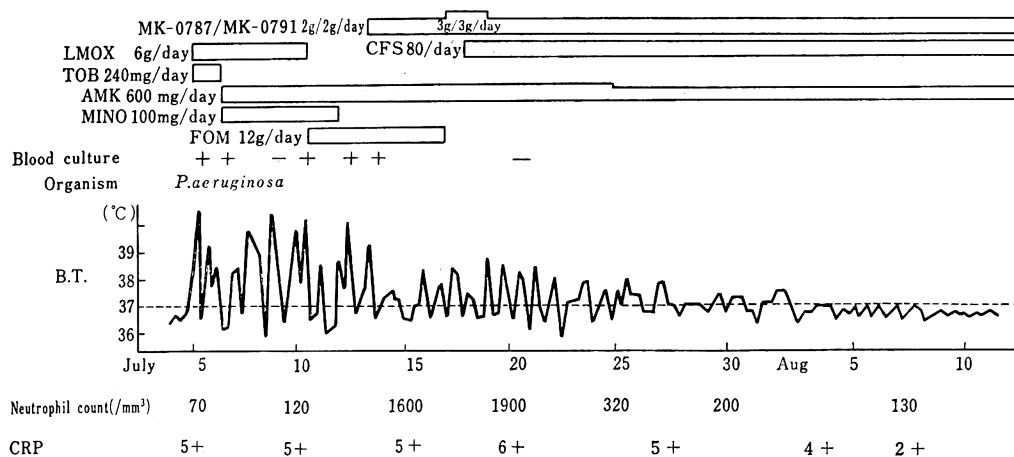
好中球数は 100/mm³ 以下であった。*K. pneumoniae* に感受性を示した latamoxef と tobramycin をおのおの 9g/日、360mg/日投与したが解熱傾向はみられず、MK-0787/MK-0791 3g/3g/日を追加投与した。5日後

Table 1 Clinical result of MK-0787/MK-0791

No. Case	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Administration of MK-0787/MK-0791			Causative organism	Clinical effect	Side effect
			Route	Daily dose (g×times)	Duration (days)			
1 S.O.	42 ♂	Sepsis	DIV	1.0/1.0×2	11	<i>K. pneumoniae</i>	Good	(-)
		APL		1.0/1.0×3	7			
2 K.I.	20 ♀	Unknown origin	DIV	0.5/0.5×2	2	Unknown	Undetermined	Vomiting GOT·GPT ↑
		AMOL		1.0/1.0×2	1			
3 H.T.	49 ♀	Unknown origin	DIV	1.0/1.0×2	15	Unknown	Undetermined	(-)
		ALL		1.0/1.0×2	2			
4 T.M.	14 ♂	Sepsis	DIV	1.0/1.0×2	2	<i>P. Morganii</i>	Undetermined	Vomiting
		AMOL		1.0/1.0×2	3/3			
5 K.U.	16 ♂	Unknown origin	DIV	1.0/1.0×2	2	Unknown	Undetermined	Nausea GOT·GPT ↑
		AA		1.0/1.0×2	3.5/3.5			
6 O.A.	20 ♂	Unknown origin	DIV	1.0/1.0×3	7	Unknown	Poor	Toxicoderma Diarrhea
		ALL		1.0/1.0×3	17/17			
7 Y.T.	68 ♀	Tonsillitis	DIV	0.5/0.5×2	9	Unknown	Good	(-)
		AML		1.0/1.0×3	7			
8 T.U.	36 ♂	Pharyngitis	DIV	1.0/1.0×3	7	Unknown	Undetermined	Nausea
		ALL		1.0/1.0×1	1			
9 K.K.	28 ♂	Sepsis	DIV	1.0/1.0×1	1	<i>Bacillus</i> sp.	Undetermined	Nausea Vomiting
		HD		1.0/1.0×3	2			
10 H.N.	23 ♀	Sepsis	DIV	1.0/1.0×2	30	<i>P. aeruginosa</i>	Fair	Nausea
		AML		0.5/0.5×2	1			
11 K.H.	62 ♂	Pyothorax	DIV	1.0/1.0×2	1	<i>S. viridans</i>	Undetermined	(-)
		MM		1.0/1.0×2	5			
12 K.H.	25 ♂	Unknown origin	DIV	1.0/1.0×2	9/9	Unknown	Poor	Nausea
		AML		1.0/1.0×2	9/9			

APL: Acute promyelocytic leukemia AMOL: Acute monocytic leukemia ALL: Acute lymphocytic leukemia AA: Aplastic anemia
 AML: Acute myeloblastic leukemia HD: Hodgkin's disease MM: Multiple myeloma

Fig. 3 Clinical course of case No. 10, 23 y/o, Female, Sepsis, AML



からは本剤の単独投与を行った。MK-0787/MK-0791の投与開始後解熱傾向が得られ、投与6日目には発熱は消失した。また、CRPは陰性化した。

症例7 68歳の女性で、急性骨髄性白血病に対する初回寛解導入療法を施行中に急性扁桃炎を合併した (Fig. 2)。咽頭粘液の培養を実施したが、原因菌を特定できなかった。発症時の好中球数は $100/\text{mm}^3$ 以下であった。Piperacillin 12g/日と cefmetazole 4g/日の投与を開始したがが無効で、MK-0787/MK-0791 1g/1g/日に変更した。変更後5日目には解熱し、咽頭痛と扁桃肥大も消失した。CRPは6+から4+に軽減した。

症例10 23歳の女性で、急性骨髄性白血病に対する再寛解導入療法を施行中に *Pseudomonas aeruginosa* 敗血症を合併した (Fig. 3)。Fosfomycin (FOM) 12g/日と amikacin 600mg/日の投与が無効のため、MK-0787/MK-0791 2g/2g/日を追加投与した。MK-0787/MK-0791投与を開始して4日目に、FOMが cefsulodinに変更されたため、投与3日目にMK-0787/MK-0791の有効性を判定した。解熱傾向がみられ、やや有効とした。なお嘔気、嘔吐の症状は減量にて消失した。

2. 副作用

嘔気、嘔吐が12例中7例 (58%)と比較的高頻度に見られた。このうち1例では嘔気は軽度で、他の1例では投与量を $3\text{g}/3\text{g}/\text{日}$ から $2\text{g}/2\text{g}/\text{日}$ に減量することによって嘔気は消失し、MK-0787/MK-0791の継続投与が可能であった。しかし、残りの5例では、本剤の投与を中止せざるを得なかった。なお、本剤の1回投与量が $0.5\text{g}/0.5\text{g}$ であった症例に、嘔気、嘔吐の副作用はみられなかった。

本剤に原因すると思われる薬疹と下痢が1例 (8%)にみられたが、本剤との因果関係は不明であった。

MK-0787/MK-0791の投与中にGOT、GPTの上昇した症例が2例あったが、これと本剤との関連性は不明であった。腎機能検査の異常をきたした症例はなかった。

III. 考 按

急性白血病を代表とした重症血液疾患においては、もともと存在する好中球減少と免疫異常に加えて、強力な抗腫瘍剤や免疫抑制剤が投与されるため、一層感染抵抗性が減弱され、一旦感染症を合併すると重篤になりやすく不幸な転帰をとることも少なくない。このような患者では、最近開発された優れた抗生剤も、有効率は40~60%に留まっている³⁾。MK-0787/MK-0791は、本検討で5例中2例 (40%)に有効以上の成績が得られ、血液疾患に合併する感染症に使用可能な抗生剤であると考えられた。

本剤の問題点として、嘔気、嘔吐の副作用が12例中7例 (58%)と比較的高頻度に見られたことがあげられる。1回投与量が $0.5\text{g}/0.5\text{g}$ の少量投与例に嘔気、嘔吐発現例はなく、また減量によって嘔気、嘔吐の消失した症例もあり、嘔気、嘔吐が本剤の投与量に関係している可能性が考えられた。その他、薬疹、下痢の副作用が1例 (8%)にみられた。GOT、GPTの上昇した2例は大量の抗腫瘍剤あるいは蛋白同化ホルモンの投与と、頻回の輸血を受けており、これらによる異常値出現の可能性が大きいと思われた。

文 献

- 1) 第32回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウムII。MK-0787/MK-0791、岡山、1984
- 2) 高久史磨、永井清保、前川正、正岡徹：顆粒球減少に伴う感染症に対する抗菌薬の効果判定基準。臨床血液 25: 588~592, 1984
- 3) 正岡徹：白血病における感染症とその対策。クリニカ 10: 782~785, 1983

CLINICAL STUDIES WITH IMIPENEM/CILASTATIN SODIUM
IN SERIOUS INFECTIONS COMPLICATING
HEMATOLOGIC DISEASES

HIROFUMI TESHIMA, KATSUHIKO ISHIHARA, FUMIYA HIRAYAMA

TOSHIHIRO SOMA, YOSHITSUGU KUBOTA, KYOJI KOJIMA

TAKAAKI UEDA, TADAHIRO TSUBAKIO, HIROYUKI NAKAMURA

HIROTOSHI SHIBATA and TORU MASAOKA

Department of Internal Medicine, The Center for Adult Diseases in Osaka

The clinical effects of imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), a new carbapenem, were evaluated in 12 patients with serious infections. All patients had underlying hematologic diseases. MK-0787/MK-0791 was administered intravenously at daily doses of 1 g/1 g to 3 g/3 g.

Clinical effectiveness was obtained in 2 out of 5 patients (40%). MK-0787/MK-0791 administration produced nausea and/or vomiting in 7 patients, toxicodermia and diarrhea in one.